Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Stationär erhobene Untersuchungsergebnisse bei durch erhöhte GPT-Aktivität im Blutserum auffällige Blutspender

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Barbara Röhner
geb. Bozenhardt
aus Tübingen

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523707_0008

Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Stationär erhobene Untersuchungsergebnisse bei durch erhöhte GPT-Aktivität im Blutserum auffällige Blutspender

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Barbara Röhner
geb. Bozenhardt
aus Tübingen

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. R. Lempp
Berichterstatter: Professor Dr. M. Eggstein

Ich danke Herrn Professor Dr. M. Eggstein für die Anregung zu dieser Arbeit und die fördernde Anteilnahme bei ihrer Ausführung sowie Herrn Professor Dr. W. Schneider für die Unterstützung bei der Zusammenstellung des Untersuchungsgutes.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Auswahl der "Patienten"	2
3.	Ergebnisse der ärztlichen Untersuchung	3
3.1	Anamnese	3
3.2	Klinischer Befund	4
3.3	Röntgen	6
3.4	Klinisch-chemische Untersuchungen	6
3.5	Pathologisch-histologische Ergebnisse	17
3.6	Diagnosen	18
4.	Diskussion	20
5.	Zusammenfassung	31
6.	Literaturverzeichnis	32

1. Einleitung

Seit 1965 wird an der Abteilung für Transfusionswesen der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen die Glutamat-Pyruvat-Transaminasen-Aktivität im Serum (GPT) in jeder Blutspende routinemäßig bestimmt. In erster Linie diente diese Untersuchung der Früherfassung und der Verhütung der Transfusionshepatitiden. Andererseits wird aber auch jeder Spender durch die regelmäßige Kontrolle einer Vorsorgeuntersuchung unterzogen, die zur Prävention einer Lebererkrankung dient. Für den Kliniker und Epidemiologen ist interessant, welche Erkrankungen in welcher Häufigkeit aufgedeckt werden. Man kann diese Untersuchungen auch als Stichproben aus einer Bevölkerungsgruppe ansehen, von der man annimmt, daß sie gesund sei. Durch das GPT-Screening werden Personen erfaßt, deren Erkrankung für sie selbst symptomlos ist und die deshalb auch keinen Arzt aufsuchen werden.

1966 veröffentlichen BOCK und EGGSTEIN (7) eine Arbeit über Vorsorge an Schwangeren, in der unter anderem auch über Blutspender berichtet wird, die bei einem GPT-Screening aufgefallen sind. Diese Arbeit, die über die ersten sechs Monate der GPT-Kontrolle an der Blutspendezentrale der Universität Tübingen berichtet, soll nun durch eine Arbeit ergänzt werden, in der die Ergebnisse der letzten sechs Jahre zusammengefaßt sind.

2. Auswahl der "Patienten"

Seit 1965 wird an der Abteilung für Transfusionswesen der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen (Leiter: Prof. Dr. W.Schneider) jede Blutspende außer auf das Hepatitis associierte Antigen (HAA, Australia-Antigen) und die Lues-Serologie auch auf ihre Aktivität an Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) überprüft.

In den Jahren 1966 bis 1972 wurden 34 859 Blutspenden von 6 123 Blutspendern untersucht. Enzymaktivitäten unter 20 I.E./l galten als unauffällig. Es fielen 290 Blutspender (= 4,73%) mit erhöhten GPT-Werten auf. Blutspender, die HAA-positiv waren oder die eine positive Lues-Serologie hatten, werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Tab. 1 Kontrolle der GPT-Werte bei Dauerblutspendern der Abteilung für Transfusionswesen der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen (Leiter: Prof. Dr. W.Schneider) vom 1.1.1966 bis 31.12.1972

Anzahl der kontrollierten Blutspenden:	34 859
Anzahl der Kontrollierten Blutspender:	6 123
Blutspender mit GPT ≧ 20 I.E./l	290

Nach einer zweiten Kontrolle der erhöhten GPT-Werte und einer ambulanten internistischen Untersuchung (52) wurden 47 "Patienten", darunter auch zwei Frauen, stationär in die Medizinische Klinik aufgenommen, um eine genaue klinische, klinisch-chemische und pathologisch-histologische Untersuchung durchzuführen.

3. Ergebnisse der ärztlichen Untersuchung

3.1 Anamnese

Alle 47 stationär aufgenommenen "Patienten" fühlten sich nicht krank. Einige von ihnen gaben zwar gelegentliche, leichte Beschwerden an, die sie in ihrem täglichen Leben jedoch nicht behinderten.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme betrug das Durchschnittsalter 35 11,6/12 Jahre (zwischen 23 und 58 Jahre). Die Gruppe der 31- bis 40-jährigen stellte mit 34,00% den größten Anteil, dicht gefolgt von denjenigen, die jünger als 30 Jahre sind (31,9%).

Tab. 2 Altersverteilung

Unter 30 Jahren	n = 15	31,9%
31 bis 41 Jahre	n = 16	34,0%
41 bis 50 Jahre	n = 12	25,5%
über 51 Jahre	n = 4	8,5%

Die Vorgeschichten sind in den meisten Fällen leer. Ein "Patient" hatte acht Jahre, bevor er das erste Mal beim Blutspenden auffiel, eine Perchloräthylen-Vergiftung und drei Jahre später eine Alkoholintoxikation durchgemacht. Ein anderer "Patient" hatte ungefähr fünf Monate vor seiner stationären Aufnahme ebenfalls eine Alkoholintoxikation. Ein weiterer "Patient" war an einer Cholangitis erkrankt gewesen, und bei noch einem anderen "Patienten" war seit drei Jahren ein asymptomatischer Diabetes mellitus bekannt.

In der Familienanamnese finden wir väterlicherseits in zwei Fällen einen Diabetes mellitus, zweimal eine Gelbsucht und je einmal eine Gallenoperation und ein Lebercarcinom. Auf der mütterlichen Seite lagen sechsmal Gallebeschwerden, in

drei Fällen ein Diabetes mellitus und einmal ein Lebercarcinom vor. Außerdem waren in der engeren Verwandtschaft einmal ein Diabetes mellitus und einmal eine Leberzirrhose bekannt.

Auf gezielte Fragen gaben sechs "Patienten" gelegentliche Schmerzen bzw. ein Druck- oder Völlegefühl im rechten Oberbauch an. Vier "Patienten" klagten über Appetitmangel. Auf die Frage nach unverträglichen Speisen erhielten wir fünfmal die Antwort "fette Speisen" und zweimal "Kaffee", ein "Patient" konnte keine Spiegeleier essen. Übelkeit und Erbrechen bestand gelegentlich bei vier "Patienten".

Die Alkoholanamnese ergab bei sieben "Patienten" Alkoholabstinenz, einer gab an, daß er bis zum Rausch trinke. Die übrigen 39 "Patienten" tranken nach ihren Angaben mäßig, d.h. sie nahmen täglich zwischen 16g und 200g reinen Alkohols zu sich (Durchschnittsmenge 74,8g pro Tag und pro Person).

3.2 Klinischer Befund

Über die Hälfte der "Patienten" (61,7%) hatte mehr Gewicht, als ihnen nach "BROCA" zustand (Normgewicht in kg ist gleich Körperlänge in cm minus 100). Nur 12 "Patienten" (25,5%) lagen mit ihrem Gewicht unterhalb dieser Grenze. Bei sechs "Patienten" fehlten verwertbare Angaben.

Von den 29 übergewichtigen "Patienten" hatten etwa die Hälfte (51,7%) über 20% zuviel Gewicht, konnten daher per definitionem mit der Diagnose Adipositas belastet werden.

Tab. 3 Darstellung der "Patienten" mit Übergewicht in Beziehung zu den verschiedenen Altersgruppen

	unter dem Normgewicht	Übergewicht bis 10%	11-20%	über 20%
unter 30 J.	8	2	2	3
31-40 J.	4	4	2	6
41-50 J.	0	1	1	5
über 51 J.	0	1	1	1
gesamt	12	8	6	15

Bei drei "Patienten" fiel ein leichter Sklerenikterus auf, leberspezifische Hautveränderungen wie z.B. Spider naevi oder Palmarerythem finden sich in den Krankenblattunterlagen nicht.

Über die Lebergröße lassen sich keine Angaben machen. Die meisten Beschreibungen lauten: "Querfinger unter dem Rippenbogen". Die tatsächliche Größe der Leber wird damit nicht erfaßt. Nützlicher für diese Fragestellung wäre der in der Medioclavicularlinie bestimmte Abstand zwischen Lungen-Leber-Grenze und dem Unterrand der Leber. Werte über 12 cm sind als pathologisch zu werten.

Eine Splenomegalie, d.h. die Milz war unter dem Rippenbogen tastbar, wurde bei zwei "Patienten" beschrieben.

Organszintigraphische Untersuchungen wurden aus Zeit- und Kostengründen unterlassen.

3.3 Röntgen*

Bei 41 der 47 "Patienten" wurde eine Kontrastmitteldarstellung der Galle und der ableitenden Gallenwege vorgenommen. Bei 26 "Patienten" (63,4%) lautete die Diagnose: "Gute Darstellung einer unauffälligen Gallenblase, keine Konkremente, gute Kontraktion auf Reizmahlzeit". In fünf Fällen wird eine flaue Kontrastierung in einem sonst normalen Cholezystogramm, zweimal eine flaue Darstellung mit einer nur mäßigen Kontraktion beschrieben. Bei drei "Patienten" kontrahierte sich die Gallenblase nur mangelhaft, zwei "Patienten" hatten eine septierte Gallenblase, bei zwei anderen waren Steine nachweisbar. In einem Fall lautete die radiologische Diagnose: "Hyperkinesie".

3.4 Klinisch-chemische Untersuchungen

Die klinisch-chemischen Untersuchungen zur Differenzierung der Art, des Stadiums und der Aktivität der Lebererkrankung heben auf folgende Partialfunktionen der Leber ab:

1. Störung der Zellintegrität (GPT, GOT, GlDH, LDH, Aldolase, Fe),
2. Beeinträchtigung der metabolischen Leistung (Blutfette, Elektrophorese, Gerinnungsfaktoren, Galaktoseprobe),
3. Veränderungen der exkretorischen Funktion (Bilirubin, APh, LAP, Bromsulphtaleintest),
4. Steigerung der mesenchymalen Reaktion (Elektrophorese).

---

*Radiologische Abteilung der Medizinischen Klinik des Röntgen-Institutes, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. W. Frommhold

3.4.1 Störung der Zellintegrität

Eine Erhöhung der zelleigenen Substanzen im Serum deutet auf eine Schädigung der Leberzelle hin. Zu diesen Substanzen zählen die Zytoplasmaenzyme Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), die in den Mitochondrien gebundene Glutamatdehydrogenase (GlDH), die Aldolase und das Eisen.

Das Eisen wird normalerweise in der Leberzelle gespeichert. Eine Erhöhung des Serumeisenspiegels fiel schon WARBURG und KREBS 1927 bei einer ikterischen Lebererkrankung auf. Die Bestimmung des Serumeisens zählt damit zu den ältesten Methoden, um den Austritt einer zelleigenen Substanz bei einer Zellschädigung zu erfassen.

Man nimmt an, daß das Eisen in der Leberzelle strukturell gebunden ist (39). Die Höhe der Hypersiderinämie ist abhängig von der Stärke und der Ausdehnung der Leberschädigung, aber auch vom Gehalt der Leberzelle an Eisen. Ein erhöhter Serumeisenwert weist dementsprechend auf eine morphologische Leberzellschädigung oder auf eine Aufnahmeunfähigkeit der bereits überfüllten Leberzelle hin.

Die Zellenzyme sind für zelleigene Stoffwechselvorgänge verantwortlich. Durch eine Störung der Zellpermeabilität kommt es zu einem Austritt der zelleigenen Enzyme entsprechend ihrem Konzentrationsgefälle in das Serum. EGGSTEIN und LUDWIG (15) geben einen Konzentrationsgradienten von 10^3 bis 10^5 zwischen Blutplasma und hepatischer, intrazellulärer Enzymkonzentration an. Aufgrund des direkten Kontaktes der Leberzelle mit dem strömenden Blut in den Sinusoiden und ihrer kurzen Halbwertszeit spiegeln die Enzyme den aktuellen Zustand des Leberparenchyms wider. Der Anstieg ist um so höher, je schwerer die Einzelzellschädigung ist, und je mehr Zellen in die Schädigung einbezogen werden.

Bei einer reinen Permeabilitätsstörung werden vor allem die im Cytoplasma lokalisierten Enzyme GPT, Lactatdehydrogenase (LDH) und Aldolase erhöht sein, während bei einer nekrotisierenden Schädigung auch die mitochondrialen Enzyme GOT und GlDH erhöht sein werden. Die GOT ist zu 70% in den Mitochondrien und zu 30% im Cytoplasma lokalisiert.

Diese Zellenzyme treten zwar auch bei anderen Organerkrankungen vermehrt im Plasma auf, aber ihre Herkunft läßt sich differentialdiagnostisch (z.B. Herzinfarkt) relativ einfach durch den Vergleich untereinander (Muster) und mit gleichzeitig bestimmten, sogenannten organspezifischen Enzymen (z.B. CPK) festlegen.

Tab. 4 Ergebnisse der klinisch-chemischen Untersuchungen (Störung der Zellintegrität)

	Normalwerte*	pathol.	%	Mittelwert d.path.Werte
GPT	2 - 17 I.E./l	26 von 47	55,3	27,7
LDH	70 -240 I.E./l	0 von 46	-	-
Ald.	0,6- 3,5 I.E./l	10 von 44	22,7	9,2
GOT	2 - 20 I.E./l	21 von 47	44,7	33,3
GlDH	bis 1,0 I.E./l	30 von 42	71,4	3,7
Fe	80 -140 UG/100 ml	21 von 44	47,7	187,3

*Die angegebenen Normalwerte stammen aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen. Stand: 1.2.1972

Wir fanden bei den von uns Untersuchten in 21 Fällen eine Hypersiderinämie mit Werten zwischen 141 und 269 UG/100 ml. Einen erneut erhöhten GPT-Wert (zwischen 18 und 52 I.E./l) hatten 26 "Patienten". Die LDH wurde 46-mal untersucht und war in keinem Fall erhöht, während die Aldolase bei zehn "Patienten" einen pathologischen Wert aufwies (zwischen 3,6 und 14,5 I.E./l). Die GOT lag in 21 Fällen über der oberen Normgrenze (zwischen 21 und 66 I.E./l). Eine erhöhte GlDH-

Aktivität hatten 30 "Patienten". Die Werte reichten von 1,2 bis 6,8 I.E./l.

In 14 Fällen fand sich eine Erhöhung sämtlicher Parameter (Enzyme und Serumeisen), die auf eine Störung der Zellintegrität hinweisen. Fünfmal waren nur die Enzyme erhöht, während das Eisen im Normbereich lag, und bei drei "Patienten" fand sich ein erhöhter Serumeisenspiegel bei normalen Enzymaktivitäten.

3.4.2 Beeinträchtigung der metabolischen Leistung

In der Leberzelle werden Substanzen metabolisiert und u.a. Plasmabestandteile synthetisiert, wie z.B. Albumin, Cholinesterase und die Gerinnungsfaktoren. Mit zunehmender Leberschädigung sinkt die Syntheseleistung ab. An den Bluteiweißkörpern wird dieser Leistungsabfall erst nach zwei bis drei Wochen offensichtlich, weil die Gamma-Globuline so lange Halbwertszeiten haben. Die Halbwertszeit der Albumine beträgt etwa acht Tage.

Das Albumin gilt daher als relativ guter Parameter für die Syntheseleistung der Leberzelle, vorausgesetzt man kann extrahepatische Ursachen einer Hypalbuminämie, wie Mangelernährung, Maldigestion, Malabsorption, Proteinurie oder exsudative Enteropathie, ausschließen. Der Zusammenhang zwischen Hypalbuminämie und Hyperglobulinämie wurde erstmals von WUHRMANN und MÄRKI (69) beschrieben. Sie fanden eine einseitig inverse Regulierung des Albumin-Globulin-Verhaltens, wobei die Vermehrung der Globuline eine Abnahme der Albuminkonzentration zur Folge hat.

Außer dem Ablumin werden in der Leberzelle auch die Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII und X gebildet. Sie haben kürzere Halbwertszeiten, besonders das Fibrinogen und das Prothrombin.

Mit der Bestimmung der Thromboplastinzeit nach QUICK erfassen wir pauschal die Faktoren II, V, VII und X. Der Nachweis ist jedoch relativ unempfindlich. Erst Syntheseverringerungen auf 50% werden erfaßt. Hinzu kommt, daß das Prothrombin Vitamin K abhängig ist. Vitamin K-Mangel durch zu geringe Zufuhr bzw. gestörte Resorption muß von Synthesedefekten unterschieden werden. Zur Differenzierung wird der Vitamin K-Test nach KOLLER angewendet.

In ihrer physiologischen Bedeutung nur teilweise erkannt ist das von der Leber gebildete Sekretionsenzym Cholinesterase. Ihre Synthese verläuft parallel zu der des Albumins. Sie hat nur bedingte differentialdiagnostische Bedeutung, weil sie bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen erniedrigt ist. Sie eignet sich aber gut für die Verlaufskontrolle und Prognosestellung chronischer Lebererkrankungen. Andererseits schließt eine normale Serumcholinesterase eine schwere funktionelle Leberparenchymschädigung aus.

Auch Serumcholesterin stammt aus der Leberzelle, die für den Aufbau, den Abbau und den normalen Stoffwechsel verantwortlich ist. Bei gestörter Leberfunktion infolge Parenchymschädigung kommt es zu einer Verminderung des Cholesterins, eine Behinderung des Galleabflusses führt dagegen zu einer Hypercholesterinämie.

Tab. 5 Ergebnisse der klinisch-chemischen Untersuchungen (Beeinträchtigung der metabolischen Leistung)

	Normalwerte	pathol.	%
Albumin*	unter 58,9 rel%	41 von 45	91,1
Quick	unter 75%	6 von 46	13,0
Cholesterin	unter 150 mg/100 ml	1 von 42	2,4
*Globuline	über 44,7 rel%	38 von 41	92,7

Die Auswertung der Serumeiweißuntersuchungen ergab für alle "Patienten" ein normales Gesamteiweiß. In 41 Fällen fanden wir ein vermindertes Albumin. Gleichzeitig stellten wir aber bei 38 von 41 Elektrophoresen ein Gesamtglobulin über 44,7 rel% fest. Die Globulinfraktionierung wird auf S. 13 besprochen.

Der Quickwert war bei sechs "Patienten" erniedrigt, der tiefste Wert lag bei 42. Das Cholesterin war nur in einem Fall niedriger als 150 mg%. Die Cholinesterase wurde noch nicht routinemäßig bestimmt.

3.4.3 Veränderungen der exkretorischen Funktion

Eine spezifische Aufgabe der Leberzelle ist die Exkretion von gallepflichtigen Substanzen, d.h. die endogene Clearance für Bilirubin, Alkalische Phosphatase (APh), Leucinaminopeptidase (LAP), Cholesterin, Gallensäuren, Kupfer und Gamma-Glutamyltranspeptidase (Gamma-GT).

Das Plasma-Bilirubin ist der Parameter für die Exkretionsleistung, obwohl der Plasmaspiegel von verschiedenen Faktoren abhängig ist: Vom Erythrozytenzerfall, von der Konjugationsfähigkeit der Leberzelle, von der Exkretionsleistung im engen Sinne, von der Gangbarkeit der Gallenwege und der Rückresorptionsquote. Deshalb ist es auch für die Differentialdiagnose des Ikterus von Bedeutung, ob es sich um indirektes (= freies) Bilirubin oder um konjugiertes (= direktes) Bilirubin handelt.

Die Leberzelle scheidet auch die beiden Enzyme Alkalische Phosphatase und Leucinaminopeptidase aus. Von verschiedenen Autoren (15, 39) werden sie "cholestaseanzeigende Enzyme" genannt, weil ihr Serumspiegel schon bei geringer Cholestase ansteigt. Dabei ist es differentialdiagnostisch förderlich, beide Enzyme zur gleichen Zeit zu bestimmen. Die APh-Aktivität im Serum ist aus extrahepatischer Ursache im Wachstums-

alter und bei "Osteopathien" erhöht, die LAP während der Schwangerschaft und u.U. bei Einnahme von Ovulationshemmern.

SCHMIDT und SCHMIDT erklären den Enzymanstieg bei Cholestase nicht durch die fehlende Galleausscheidung, sondern diskutieren zwei für den Anstieg verantwortliche Prozesse: Einmal eine reaktiv vermehrte Neusynthese dieser vorzugsweise membrangebundenen Enzyme in den Leber- und Gallengangszellen, zum anderen eine Zunahme der Zellpermeabilität. Beide Prozesse können durch eine Cholestase ausgelöst werden, aber auch bei anderen Formen der Zellschädigung eine Rolle spielen.

Bei Cholestase ist das Cholesterin und der Kupfergehalt im Serum erhöht. Der Serumkupferspiegel kann auch bei entzündlich-konsumierenden Erkrankungen und anderweitig konsumierenden-malignen Prozessen erhöht sein. Es wird dann jedoch eine Erniedrigung des Serumeisens erwartet.

In unserem Untersuchungsgut bis 1972 nicht bestimmtes Exkretionsenzym, die Gamma-Glutamyltranspeptidase, findet man überwiegend membrangebunden in Niere, Pankreas, Leber, Milz und Dünndarm. EGGSTEIN und LUDWIG (15) charakterisieren sie in ihrem diagnostischen Aussagewert

1. als Enzym, welches cholestasebedingte APh und LAP-Vermehrungen im Blut durch vergleichbar empfindliche Ausschläge bestätigt,
2. als Parameter mit hoher Empfindlichkeit für "sekundäre" Leberparenchym- und Gallenwegserkrankungen, aber ziemlich hohen Folgeleistungen infolge geringer Spezifität.

Unter "sekundär" verstehen die Autoren, daß die verschiedensten Schädigungsursachen, Gallenwegsentzündung, verschiedene toxische Einflüsse auf das Leberparenchym (Alkohol, Hypoxie) zu einer Gamma-GT-Erhöhung führen, noch lange vor morphologische Organveränderungen zu erwarten sind.

Tab. 6 Ergebnisse der klinisch-chemischen Untersuchungen (Herabsetzung der exkretorischen Funktion)

	Normalwerte	pathol.	%
Bili ges.	bis 1,3 g/100 ml	5 von 47	10,6
APh	8-40 I.E./l	0 von 43	-
LAP	8-22 I.E./l	6 von 25	24,0
Cholesterin	über 250 mg/100 ml	18 von 42	42,9

Bei unseren "Patienten" fanden wir in 5 von 47 Fällen ein erhöhtes Gesamtbilirubin. Der höchste Wert betrug 1,9 mg%, ein Skleren-Ikterus ist jedoch erst ab Werten zwischen 2 und 5 mg% zu sehen.

Die Alkalische Phosphatase war bei keinem "Patienten" erhöht, dagegen lag die LAP sechsmal über dem oberen Grenzwert.

Einen erhöhten Cholesterinspiegel im Blut hatten 18 von 42 "Patienten". Die Werte lagen zwischen 256 und 330 mg% (Mittelwert 285,3 mg%).

3.4.4 Steigerung der mesenchymalen Reaktion

Die Gamma-Globuline werden von Plasmazellen und großen lymphatischen Elementen im RES der Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark gebildet. Sie steigen bei chronischen Entzündungen und bei chronischen Lebererkrankungen an. Sie bestehen fast ausschließlich aus Antikörpern, die sich in der Immunelektrophorese in IgA, IgG und IgM trennen lassen. Man kann den verschiedenen chronischen Lebererkrankungen ein bestimmtes Immunogramm zuordnen, das aber nur im Zusammenhang mit der übrigen klinischen Symptomatik differentialdiagnostische Bedeutung hat. Allerdings ist längst nicht in allen Fällen eine Zuordnung einer bestimmten Lebererkrankung zu einer der besprochenen Reaktionskonstellationen möglich.

Tab. 7 Verhalten der Immunglobuline bei verschiedenen Lebererkrankungen nach BRAUN (8)

	IgG	IgA	IgM
Infektiöse Hepatitis	(↑)	normal	⊡↑↑⊡
Chron. persist. Hepatitis	(↑)	normal	⊡↑⊡
Chron. aggres. Hepatitis	⊡↑↑↑⊡	(↑)	(↑)
Kryptogene Zirrhose	↑↑	↑↑	↑
Alkoholische Zirrhose	↑	⊡↑↑↑⊡	normal
Prim. biliäre Zirrhose	(↑)	normal	⊡↑↑⊡
Cholangitische Zirrhose	↑	↑	↑
Intra-/extrahepatische Cholestase ohne Umbau	normal	normal	normal
Unkompl. Fettleber	normal	normal	normal

⊡= besonders typisch

Wie erwähnt, hatten alle unsere "Patienten" einen normalen Serumeiweißspiegel. In der Elektrophorese zeigten 12 von 45 "Patienten" (= 26,7%) eine Erhöhung der Gamma-Globuline. Von keinem "Patienten" liegt eine Immunelektrophorese vor.

3.4.5 Belastungsteste

Bei unseren "Patienten" wurden zwei leberspezifische Funktionsprüfungen, nämlich der Bromsulfphthaleintest und die Galaktoseprobe sowie zwei Funktionsprüfungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die i.v.-Glucosebelastung nach CONARD und der Tolbutamidtest, vorgenommen.

Die Leber ist das zentrale Organ für den Glucoseauf- und Abbau. An ihr sind unspezifische, aber auf Kohlenhydratintoleranz hinweisende Verfettungen lange vor einer klinischen Manifestation eines Diabetes mellitus nachweisbar.

Tab. 8 Ergebnisse der Belastungstests

Belastungs-test	n	normal	pathol.	zweifel-haft
Galaktose-probe	25	10 = 40,0%	15 = 60,0%	
Bromsulf-phthaleintest	46	8 = 17,4%	38 = 82,6%	
Tolbutamid-test	42	9 = 21,4%	24 = 57,1%	9 = 21,4%
i.v. Glucose-belastung	35	8 = 22,9%	13 = 37,1%	14 = 40,0%

3.4.5.1 Bromsulfphthaleintest

Dieser Test dient zur Messung der exkretorischen und Entgiftungsleistung der Leber, gibt aber über die Ätiologie der Parenchymschädigung keine Auskunft. Er wurde schon 1925 von ROSENTHAL und WHITE eingeführt.

Das Bromsulfphthalein wird zu 70 bis 80% von der Leber ausgeschieden. Nach der Injektion von 5 mg pro kg Körpergewicht verteilt sich der Stoff gleichmäßig im Plasma-Raum. Er wird an Albumin gebunden und zur Leber transportiert, wo er an Glukuronsäure gekoppelt ausgeschieden wird.

Dieser Test wurde bei 46 "Patienten" durchgeführt. Wir fanden bei 38 von ihnen (= 82,6%) 45 min nach der Injektion eine Konzentration von über 0,4 mg/100 ml und eine Retention von über 4%. Der höchste 45 min-Konzentrationswert lag bei 2,5 mg% und die höchste Retention betrug 23%. Die durchschnittliche Konzentration betrug 1,04 mg/100 ml, die durchschnittliche Retention 10,67%.

3.4.5.2 Galaktoseprobe

Die Galaktoseprobe ist ein Test zur Prüfung der metabolischen Leistung der Leber. Die Leber hat die Fähigkeit, Galaktose über physiologische Glukose in Glykogen umzuwandeln. Bei dem von uns angewandten Verfahren wurde aus Praktikabilitätsgründen die Galaktoseausscheidung im Urin bestimmt. Neuere Modifikationen stammen von UEXKÜLL und WAGNER (66) als Galaktosämietest (1963) bzw. (1968) von MEHNERT und Mitarb. (44). Diese sollen die Sensibilität der Galaktoseprobe durch Bestimmung des Galaktosespiegels im Blut anstelle der Urinausscheidung wesentlich verbessern.

Bei 15 von den 25 Untersuchten (= 60% des Untersuchungsgutes) fiel die Galaktoseprobe pathologisch aus.

3.4.5.3 i.v. Glucosetoleranztest nach CONARD

Die mittlere Glucoseelimination in % pro min (K_G-Wert) wurde von EGGSTEIN und Mitarb. (12) beim Gesunden mit 1,3 und mehr, beim Diabetiker mit 1,1 und weniger bestimmt nach Injektion von 0,33 g Glucose pro kg Körpergewicht als 50%-ige Lösung unter Standardbedingungen.

Bei 13 von 35 "Patienten" (= 37,14%) lag der Wert unter 1,1 - eine verminderte Kohlenhydrattoleranz anzeigend. 14 "Patienten" (= 40%) hatten einen K_G = 1,1 bis = 1,3. Ihre Kohlenhydrattoleranz lag im Grenzbereich zwischen eindeutig normal und eindeutig vermindert.

3.4.5.4 Tolbutamidtest

Mit dem Tolbutamidtest wird die Blutzuckerabnahme 20 und 30 min nach i.v. Applikation von 1 g Tolbutamid (als 10%-ige Lösung) getestet. Beim Gesunden liegt der Wert nach 20 min mindestens 20%, und nach 30 min um 25% bis 30% unter dem

Ausgangswert. Geringere Abnahme des Blutzuckerspiegels deutet auf eine gestörte Glucosetoleranz hin.

Von unseren 42 getesteten "Patienten" hatten nach dem Tolbutamidtest 24 (= 57,1%) eine gestörte Glucosetoleranz. Bei neun "Patienten" war ein Wert normal, der andere lag an der Grenze zum Pathologischen.

3.5 Pathologisch-histologische Ergebnisse*

Bei 45 unserer 47 zur stationären Untersuchungen einbestellten Blutspendern wurde eine Leberbiopsie vorgenommen.

In einem Fall war die Biopsie erfolglos. Bei einem "Patienten" lautete die histologische Diagnose: "Lebergewebe mit geringen Zeichen einer uncharakteristischen Mesenchymreaktion". Die übrigen 43 "Patienten" hatten eine Leberepithelverfettung, die bei 34 "Patienten" (79,1%) als "schwer" bezeichnet wurde.

Tab. 9 Verteilungsmuster der Leberepithelverfettung

großtropfig diffus	4
großtropfig herdförmig	1
klein- bis mitteltropfig diffus	1
klein- bis mitteltropfig herdförmig	3
klein- bis mitteltropfig o. Lokalisation	1
mittel- bis großtropfig diffus	2
mittel- bis großtropfig herdförmig	5
mittel- bis großtropfig o. Lokalisation	4
klein-, mittel- bis großtropfig diffus	15
klein-, mittel- bis großtropfig herdförmig	6
klein-, mittel- bis großtropfig o. Lokalis.	1

*Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen, Leiter: Prof. Dr. A. Bohle

Nur für fünf "Patienten" wurde ein "einheitliches" Bild, eine "großtropfige Verfettung" beschrieben. Die übrigen zeigten eine unterschiedliche Tropfengröße. Bei 22 "Patienten", also etwa der Hälfte, lautete der Befund: "Mittlere und großtropfige Verfettung mit überwiegend diffuser Verteilung".

Eine mesenchymale Reaktion bestand bei 22 "Patienten". Davon hatten sieben gleichzeitig eosinophile Einzelzellnekrosen, bei vier "Patienten" fanden sich Restknötchen. Councilman bodies waren bei sieben weiteren "Patienten" vorhanden. Bei einem "Patienten" werden Mottenfraßnekrosen, d.h. ein Übergreifen der chronisch entzündlichen Infiltrate der Periportalfelder auf das Parenchym beschrieben.

Bei 11 "Patienten" wurde eine meistens periportal gelegene Fibrose nachgewiesen. Acht "Patienten" hatten eine Lipozytenverfettung und sechs eine Leberzellsiderose.

Bei sieben "Patienten" wurden "Lochkerne" gefunden. Diese Lochkerne gibt es nur bei Fettlebern, die im Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus stehen.

Alkoholisch bedingtes (verursachtes) intracelluläres Hyalin, auch Mallory-Körperchen genannt, fand sich bei zwei "Patienten".

34 "Patienten" hatten außerdem eine Mitreaktion der Kupfferschen Sternzellen, d.h. entweder eine Proliferation, eine Schwellung oder eine Verfettung. Viermal bestand eine Siderose der Sternzellen.

3.6 Diagnosen

Aus den klinischen Angaben, den klinisch-chemischen und den pathologisch-histologischen Ergebnissen ergaben sich für die durch wiederholt erhöhte GPT-Aktivität aufgefallenen

Blutspender (47 von 76 zur Untersuchung anstehende) folgende Diagnosen:

Tab. 10 Diagnosen (n = 47)

Leberepithelverfettung	43 = 91,5%
gestörte Kohlenhydrattoleranz	29 = 61,7%
Adipositas	24 = 51,1%
Cholelithiasis	2 = 4,3%
Anikterische Hepatitis	1 = 2,1%
Zirrhose	1 = 2,1%
ungeklärte Hepatopathie (bei Alkoholabusus)	1 = 2,1%

Pathologisch-histologisch wurde bei 22 "Patienten" mit Leberepithelverfettung eine mesenchymale Mitreaktion, d.h. eine Fettleber im Stadium II nach KALK (16) diagnostiziert.

"Nur" eine Fettleber hatten lediglich neun unserer "Patienten". Bei sechs "Patienten" bestand außer der Leberepithelverfettung auch eine Adipositas und bei 16 "Patienten" kommt noch ein asymptomatischer Diabetes mellitus hinzu. 12 "Patienten" hatten eine Leberepithelverfettung und einen asymptomatischen Diabetes mellitus, sie waren aber normalgewichtig.

Tab. 11 (n = 47)

Fettleber + Diab. mell. + Adipos.	16 = 34,4%
Fettleber + Diab. mell.	12 = 25,5%
Fettleber + Adipos.	6 = 12,8%
Fettleber	9 = 16,2%

Ein Fall von manifestem Diabetes mellitus war aus der Anamnese bekannt, die übrigen 27 Fälle mit gestörter Kohlenhydrattoleranz wurden durch die über den erhöhten GPT-Wert

ausgelösten klinisch-chemischen Untersuchungen entdeckt. Drei Fälle waren klinisch manifest.

4. Diskussion

Die stationär untersuchten 47 Blutspender haben sich subjektiv gesund gefühlt, und dennoch hatten 43 von ihnen (91,5%) eine Leberepithelverfettung. Jeder hatte bei mehrfachen Blutkontrollen mindestens zweimal erhöhte relativ leberspezifische Enzymwerte im Blut, so daß die Diagnose Fettleber mit Aktivitätszeichen erlaubt ist. In unserem Gesamtkollektiv von über 6 000 Blutspendern sind das immerhin 0,7%. Wenn man das Untersuchungsgut als repräsentativen Querschnitt nähme, so wäre fast jeder hundertste Erwachsene zwischen dem 20. und dem 55. Lebensjahr von einer Fettleber mit Aktivitätszeichen betroffen.

In unserem Untersuchungsgut fanden sich nur vier "Patienten" mit anderslautenden Diagnosen. Und selbst von diesen vier wiederum hatten zwei eine Leberepithelverfettung im histologischen Präparat: Bei einem "Patienten" im Zusammenhang mit einer anikterischen Hepatitis, beim anderen wurde eine Leberzirrhose mit Verfettung des Restparenchyms diagnostiziert. In diesem Fall wurde beim Bruder zwei Jahre zuvor ebenfalls eine Leberzirrhose festgestellt. Bei einem weiteren "Patienten" kann man die Transaminasenerhöhung als Folge einer Alkoholintoxikation sehen. Im vierten Fall konnte keine histologische Diagnose gestellt werden, weil keine Histologie möglich war. Dieser "Patient" hatte aber ein massives Übergewicht von fast 40% und einen asymtomatischen Diabetes mellitus. Bei zwei weiteren "Patienten" konnte die Diagnose einer Leberepithelverfettung ebenfalls nicht pathologisch-histologisch gesichert werden. Aufgrund der übrigen Untersuchungsergebnisse bestehen keine Zweifel, daß auch hier eine Fettleber vorlag.

Um den Schweregrad einer Leberepithelverfettung beurteilen zu können, hat KALK (30) eine Stadieneinteilung empfohlen, die allgemein anerkannt ist:

Stadium I reine Fettleber
Stadium II Fettleber mit mesenchymaler Reaktion und Bindegewebsvermehrung
Stadium III Zirrhose als Folge der Fettleber.

Die einzelnen Stadien lassen sich nicht scharf voneinander abgrenzen, die Übergänge sind fließend. Es ist auch nicht so, daß dem Stadium I unbedingt die Fettleber-Hepatitis (Stadium II) folgen muß, um dann in eine Zirrhose überzugehen.

In den pathologisch-histologischen Ergebnissen fanden wir 41 Mal eine Leberepithelverfettung und zwar 21 Fettlebern im Stadium I (51,1%) und 20 Fettlebern im Stadium II (48,8%). Eine Zirrhose als Folge der Fettleber konnten wir nicht nachweisen.

1966 fanden BOCK und EGGSTEIN (7) bei einer ähnlichen Untersuchung an Blutspendern ebenfalls 91% Fettlebern, aber nur 13% mit Entzündungszeichen. JORKE et al. (27) untersuchten in der DDR 600 durch das SGPT-Screening aufgefallene Blutspender und fanden in 48,1% der Fälle Leberverfettungen aller Stadien. Zum gleichen Ergebnis kommen PESCHEL und SCHEFFLER (49) aus Karl-Marx-Stadt bei 1 250 klinisch untersuchten Spendern. 44% von ihnen hatten eine Fettleber. Die Diskrepanz läßt sich wohl mit dem höheren Lebensstandard in der BRD erklären, der unter anderem auch einen höheren Alkoholkonsum mit sich bringt.

Nach KALK (30) zeigt die Fettleber im Stadium I fast keine Veränderungen der vor 1965 gebräuchlichen klinisch-chemischen Parameter zur Untersuchung auf Lebererkrankung gegenüber einem Gesunden. In unserem Untersuchungsgut fanden wir bei 21 "Patienten" mit einer reinen Fettleber in über "50%"

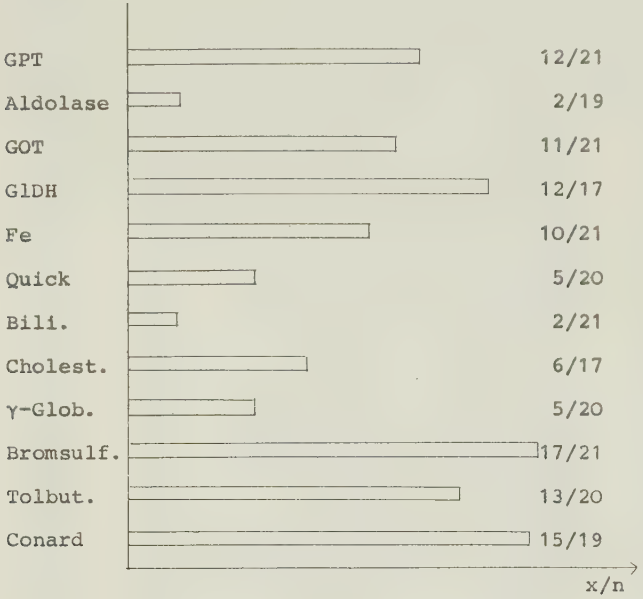

Abb. 1 Klinisch-chemische Ergebnisse bei Fettleber im Stadium I (n = 21)

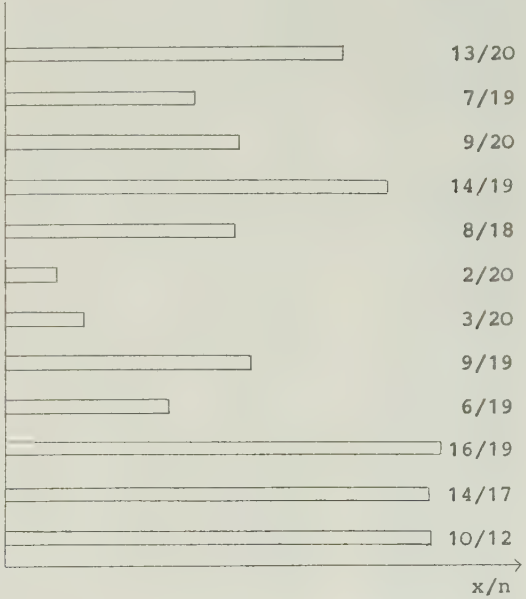

Abb. 2 Klinisch-chemische Ergebnisse bei Fettleber im Stadium II (n = 20)

der Fälle die GOT und GPT erhöht. Der höchste pathologische GPT-Wert lag zwar "nur" bei 46 I.E./l bzw. 50 I.E./l für die GOT. Durchschnittlich hatte jeder "Patient" eine GPT von 19,6 I.E./l und eine GOT von 20,2 I.E./l. Das sind Werte, die im oberen Grenzbereich liegen, aber als normal darf man sie auch nicht mehr bezeichnen. Die GlDH war sogar bei 12/17 dieser Gruppe erhöht. Dagegen haben nur zwei der 21 "Patienten" einen erhöhten Bilirubinspiegel. Wie KALK (30), fanden auch wir, daß der Bromsulfphthaleintest sehr häufig pathologisch ausfällt; in unserem Krankengut bei 17 der 21 Fälle. Erstaunlicherweise finden wir bei einem Viertel der Blutspender mit dieser Form der Leberverfettung schon eine Vermehrung der Gamma-Globulin-Fraktion in der Elektrophorese, obwohl im histologischen Präparat keine Entzündungszeichen zu sehen sind.

Bei einer Fettleber im Stadium II, also mit mesenchymaler Reaktion und Bindegewebsvermehrung ist eigentlich eine massive Gamma-Globulin-Erhöhung zu erwarten. In unserem Krankengut haben von dieser Gruppe nur 6/19, also nur wenige Fälle mehr als bei der Fettleber im Stadium I eine Gamma-Globulinzunahme über die Norm. Auch sonst zeigen die klinisch-chemischen Ergebnisse der beiden Gruppen nur geringe Unterschiede. Lediglich die Anzahl der "Patienten" mit erhöhtem Aldolasespiegel ist bei 7/19 gegenüber 2/19 deutlich erhöht. Die Aldolase ist wie die GPT ein im Cytoplasma lokalisiertes Enzym. Die GPT ist aber in beiden Stadien fast gleich häufig pathologisch. Dagegen ist sowohl bei "Patienten" mit einer reinen Fettleber als auch bei "Patienten" mit einer Fettleber-Hepatitis der Anteil an pathologischen GlDH-Werten mit 12/17 bzw. 14/19 sehr hoch. Mit dem hohen Anteil von pathologischen Werten für die GPT, die GlDH und auch die Aldolase stimmen wir mit den Ergebnissen von BOCK und EGGSTEIN (7) überein.

Vergleicht man die Ergebnisse des Bromsulfphthaleintests in beiden Gruppen, so kann man keinen Unterschied erkennen.

Fast alle 17 der 21 "Patienten" mit einer reinen Fettleber (81,9%) und fast alle (16/19) "Patienten" mit einer Fettleber-Hepatitis (84,2%) zeigen eine Herabsetzung der exkretorischen Leistung der Leber.

Bei der Überprüfung des Kohlenhydratstoffwechsels mit der i.v.-Glukose-Belastung nach CONARD ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden histologisch unterschiedlichen Gruppen I und II. Dagegen fiel der Tolbutamidtest bei der reinen Fettleber nur bei 13/20 pathologisch aus, während er bei der Fettleber im Stadium II in 14 der 17 Fälle pathologisch war. Aber das reicht bei der geringen Fallzahl zu keiner Aussage aus.

Die Ähnlichkeit bei den klinisch-chemischen Untersuchungen trotz der Differenzierung in pathologisch-histologischer Hinsicht ist wohl so zu erklären, daß eine anhaltende, ausgedehnte Ablagerung großer Fettmassen durch Raumbeanspruchung und Verdrängung zur Beeinträchtigung der Zellstrukturen und -funktionen und zu reaktiven Veränderungen führen kann (TAKAC, 63). Das Fett liegt wie das Glykogen in der cytoplasmatischen Grundsubstanz. Eine hochgradige pathologische Fettvermehrung in der Leberzelle kann Ursache eines Zelluntergangs sein. Das erklärt auch das Vorhandensein von mitochondrialen Enzymen bei der reinen Fettleber. Die bindegewebige Reaktion drückt sich in Blutveränderungen nicht bzw. erst viel später aus, bzw. fehlen adäquate Parameter im Blut.

Beim Vergleich der klinischen Diagnosen fällt auf, daß 13 der 20 "Patienten" mit einer Fettleber-Hepatitis adipös sind, während nur 8 der 21 "Patienten" mit einer reinen Fettleber übergewichtig sind. Die Höhe des Übergewichtes scheint keine Rolle zu spielen, weil die "Patienten" mit Fettleber-Hepatitis durchschnittlich um 25% über ihrem Normgewicht liegen, die anderen "Patienten" ein Übergewicht von 22% haben. Diese 3% Unterschied machen bei einem 170 cm großen Mann aber immerhin 5 kg aus.

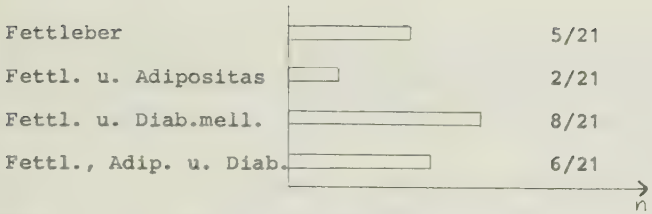

Abb. 3 Fettleber im Stadium I (n = 21)

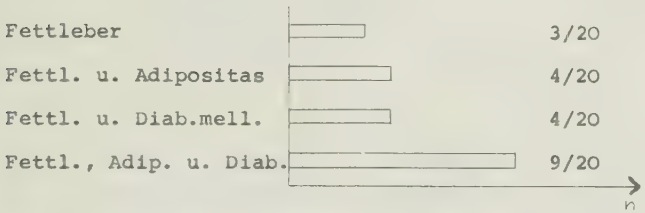

Abb. 4 Fettleber im Stadium II (n = 20)

Auch der Diabetes mellitus ist bei beiden Gruppen gleich häufig vertreten. Deutliche Unterschiede sind aber bei den Kombinationen der verschiedenen Diagnosen zu sehen. Von den "Patienten" mit einer Fettleber im Stadium I wurde bei 8/21 die Diagnose Fettleber und Diabetes mellitus gestellt, die Diagnose Fettleber, Adipositas und Diabetes mellitus bei 6/21. Bei den "Patienten" mit Fettleber im Stadium II finden wir nur halb so viel "Patienten" mit Fettleber und Diabetes, dafür aber fast bei der Hälfte die Kombination Fettleber, Diabetes und Adipositas. Woher dieser Unterschied kommt, muß noch genauer untersucht werden.

Pathogenetisch gesehen, kann eine Vermehrung des Fettgehaltes der Leber auf unterschiedliche Art und Weise zustande kommen:

1. gesteigerter Transport von der Peripherie (Magen, Darm, Fettdepots) zur Leber,
2. verminderter Fettabtransport aus der Leber,
3. vermehrte Fettsynthese in der Leber,
4. verminderter Fettabbau in der Leber.

Die wichtigsten ätiologischen Faktoren in unserem Untersuchungsgut sind der Diabetes mellitus, die Überernährung und der Alkoholabusus. Diese Faktoren sind sehr eng miteinander verknüpft.

Tab. 12 Ursachen der Leberepithelverfettung (n = 43)

Diabetes mellitus	65,1%	(28 Pat.)
Adipositas	51,2%	(22 Pat.)
Alkoholabusus (über 70 g/die)	37,2%	(16 Pat.)

Sehr häufig spielt die Kombination von mehreren dieser Faktoren eine Rolle bei der Entstehung der Fettleber. Fettlebern ohne einen dieser ätiologischen Faktoren finden wir bei 7 "Patienten" (16,3%).

Tab. 13 Kombination der Faktoren, die zur Entstehung einer Fettleber führen können

Diabetes mellitus	20,9%	(9 Pat.)
Diab. mell. u. Adipositas	16,3%	(7 Pat.)
Diab. mell. u. Alkoholabusus	7,0%	(3 Pat.)
Diab. mell. u. Adip. u. Alk.	20,9%	(9 Pat.)
Adipositas	9,3%	(4 Pat.)
Adip. u. Alkoholabusus	4,7%	(2 Pat.)
Alkoholabusus	4,7%	(2 Pat.)

BAIER et al. (3) fanden, daß von 163 Patienten mit Fettleber 63 (38,3%) eine latentdiabetische bzw. diabetische Stoffwechselstörung haben, 50 (30,8%) einen Alkoholabusus und bei 18 (11,0%) beide Faktoren vorhanden sind. Die Adipositas wurde in dieser Aufstellung nicht berücksichtigt. Wenn wir in unserem Krankengut die Adipositas außer Acht lassen, so kommen wir hinsichtlich des Diabetes mellitus etwa zur glei-

chen Häufigkeit. Wir haben aber nur bei 9,4% einen Alkoholabusus, dafür bei 28% die Kombination von Diabetes und Alkoholabusus eruiert.

Wenn wir die verschiedenen ätiologisch wirksamen Faktoren für sich betrachten, so liegt an erster Stelle der Diabetes mellitus mit 65,1%. Drei von diesen "Patienten" hatten einen Nüchternblutzucker über 120 mg% sowie eine Glukosurie, also einen manifesten Diabetes mellitus. Nur ein "Patient" wußte von seiner Erkrankung.

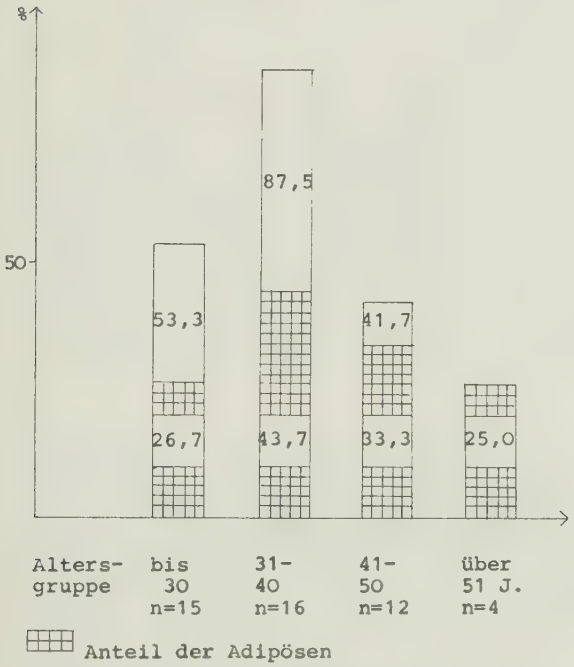

Abb. 5 Prozentuale Verteilung der Patienten mit Diabetes mellitus pro Altersgruppe

Wenn wir die Anzahl der Diabetesfälle pro Altersgruppe miteinander vergleichen, finden wir, daß in der Gruppe der 31- bis 40-jährigen die meisten Diabeteserkrankungen sind. 19 von 28 "Patienten" mit einer Kohlenhydratstoffwechselstörung sind zwischen 30 und 50 Jahre alt. Von diesen 19 "Patienten" haben 11 eine Adipositas. Ohne Zweifel bringt den "Patienten" mit Übergewicht eine Gewichtsreduzierung eine Normalisierung des Kohlenhydratstoffwechsels, der im Sinne eines asymptomatischen Diabetes mellitus verändert ist.

KALK (29) wies schon 1959 darauf hin, daß eine Fettleber dem Manifestwerden eines Diabetes jahrelang vorausgehen kann. Er glaubt, einen Diabetes an den typischen Veränderungen im histologischen Präparat erkennen zu können. Von unseren sieben "Patienten", bei denen anamnetisch keine Ursache für eine Fettleber zu finden ist, haben immerhin drei einen pathologischen Ausfall des Tolbutamidtests und zwei einen pathologischen Verlauf der i.v.-Glukosebelastung. Der eine von diesen beiden hat dazu noch Gallensteine, während der andere hinsichtlich eines Diabetes familiär belastet ist. KALK (30) fordert für Patienten, die eine Fettleber haben und bei denen ein pathologischer Tolbutamidtest auf eine gestörte Kohlenhydrattoleranz hinweist, die Verordnung einer Diabetesdiät.

Die Adipositas ist ein weiterer disponierender Faktor. Diese Mastfettleber hat jedoch die günstigste Prognose, weil sie sehr leicht durch Gewichtsreduktion zum Verschwinden zu bringen ist. Denn die Fettanhäufung in der Leber, und nicht nur dort, ist ein Bilanzproblem zwischen Synthese und Verwertung der Triglyceride.

Ein weiterer Faktor, der zu einer Fettleber führen kann, ist der schon erwähnte chronische Alkoholabusus. 16 "Patienten" (37,2%) gaben zu, daß sie regelmäßig mehr als 70 g reinen Alkohols täglich zu sich nehmen. GROS und MÜHLER (20) geben ebenfalls 33% an, bei ihnen steht der Alkoholabusus aber an

erster Stelle der Skala der Faktoren, die zu einer Fettleber führen können. Diese Zahlen sind jedoch nur bedingt richtig, weil sie auf subjektiven Angaben beruhen. Das ist ja überhaupt das Problem des chronischen Alkoholismus, weil die anamnestischen Angaben der Patienten oft nicht der Wirklichkeit entsprechen. Sehr oft kennen die Patienten ihren täglichen Alkoholverbrauch auch nicht, weil z.B. der Most in weiten Kreisen der Bevölkerung kein alkoholisches Getränk ist.

Während die Mastfettleber durch einen gesteigerten Transport von der Peripherie zur Leber zustande kommt und bei der Fettleber beim Diabetes unter anderem eine vermehrte Fettsynthese in der Leber diskutiert wird, ist bei der alkoholischen Fettleber die Ursache in einem verminderten Fettabbau bei einer gleichzeitigen Steigerung der Fettsynthese zu suchen (THALER, 65; FILIPPINI, 18). MÜTING et al. (48) untersuchten bei 14 lebergesunden und bei 12 Patienten mit einer Fettleber im Stadium I oder II die Wirkung von 0,7 l Wein (= 64 g Alkohol) auf dieverse Stoffwechselmetaboliten und Enzyme und fanden, daß eine akute Alkoholbelastung bei Lebergesunden und vor allem bei Fettleberkranken zu einer vorübergehenden Störung der Entgiftungsleistung der Leber und der Fettverbrennung führt.

Es kann zusätzlich noch ein verminderter Fettabtransport infolge Mangel an Trägerprotein vorliegen. Der Alkoholabusus kann zu einer Gastritis und einer Pankreasinsuffizienz führen, mit einer daraus resultierenden Fehl- und Mangelernährung (KUNTZ, 40; FILIPPINI, 18). Wir haben aber nur zwei "Patienten", bei denen der Alkohol der einzige ätiologische Faktor für eine Fettleber ist.

Es ist interessant, daß bei den meisten "Patienten" die Kombination von zwei oder mehreren Faktoren für die Entstehung ihrer Fettleber ausschlaggebend ist (Tab. 13). Nur bei einem Drittel unserer Fettleberpatienten (34,8%) war nur ein Fak-

tor festzustellen. Die häufigste Kombination war Diabetes mellitus und Adipositas mit 16 Fällen, von denen neun noch einen übermäßigen Alkoholgenuß aufwiesen.

Da sich alle "Patienten" subjektiv gesund fühlen, ist die Entdeckung einer Fettleber meistens ein Zufallsbefund, sei es wie hier das Ergebnis eines Screening-Tests, oder sei es ein Zufallsbefund im Rahmen einer anderweitigen kurativen Maßnahme. Die Diagnose Fettleber sollte man nicht auf sich beruhen lassen, kann man doch gezielte therapeutische Konsequenzen ziehen. Die Fettleber kann über Jahre im gleichen Stadium bleiben, aber irgendwann auch in eine Fettleber-Zirrhose übergehen.

Wenn man davon ausgeht, daß bei 65% unserer Fettleber-"Patienten" ein Diabetes mellitus entdeckt wurde, dann wird deutlich, wie wichtig die Fettleber als Symptom eines Diabetes sein kann. Mit einer gezielten Therapie - Diät, eventuell Gewichtsreduzierung - kann man das Manifestwerden eines Diabetes mit seinen folgenschweren Komplikationen (Retinopathie, Nephropathie, Atherosklerose) hinauszögern, andererseits die mastbedingte Fettleber restlos "heilen".

Über die therapeutischen Konsequenzen, wenn als schädigende Noxe Alkohol eine Rolle spielt, ist wenig und viel zu sagen. Das Problem des Alkoholismus ist eines der aktuellsten.

5. Zusammenfassung

An der Abteilung für Transfusionswesen der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen waren von 6 123 Blutspendern 290 durch erhöhte SGPT-Werte (über 20 I.E./l) aufgefallen. 47 wurden stationär aufgenommen. Aus den klinischen, den klinisch-chemischen und den pathologisch-histologischen Untersuchungen ergab sich bei 43 Patienten (= 91,5%) die Diagnose Leberepithelverfettung. Das sind 0,7% des Gesamtkollektivs. Bei 28 Patienten (= 59,6%) wurde gleichzeitig eine gestörte Kohlenhydrattoleranz aufgedeckt, die aber nur bei drei Patienten klinisch manifest war. Bei 16 Patienten (= 34,4%) ist die Kohlenhydratstoffwechselstörung mit einer Adipositas kombiniert.

Auf der Skala der ätiologischen Faktoren der 43 Fettlebern steht der Diabetes mellitus mit 65,1% an erster Stelle, dicht gefolgt von der Adipositas mit 51,2%. Bei 37,2% der Patienten bestand ein täglicher Alkoholkonsum von über 70 g. Am häufigsten war die Kombination aller drei Faktoren.

Die Beziehungen zwischen Fettleber, Diabetes mellitus, Adipositas und Alkoholabusus werden besprochen und die therapeutischen Konsequenzen aufgezeigt.

6. Literaturverzeichnis

1. ALTMANN, H.W.: Hepatozelluläre Alkoholschäden und Drogenreaktionen. In: W. BOECKER: Gallenwege-Leber. Stuttgart: Thieme 1973, 1-8.

2. AVENARIUS, H.J.: Intravenöse Tolbutamidbelastung bei Leberkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 93, 1059-1062 (1968).

3. BAIER, H., KNICK, B., EMDEN, A.v., RUCKES, J.: Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes (I). Med. Welt 35, 1813-1822 (1964).

4. BAIER, H., KNICK, B., EMDEN, A.v., RUCKES, J.: Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes (II). Med. Welt 36, 1861-1864 (1964).

5. BERINGER, A., THALER, H.: Zusammenhänge zwischen Fettleber und Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr. 95, 836 (1970).

6. BERG, P.A.: Nachweis und Bedeutung von Antikörpern bei Leberkrankheiten. In: L. WANNAGAT: Die akute Hepatitis. Stuttgart: Thieme 1971, 369-374.

7. BOCK, H.E., EGGSTEIN, M.: Vorsorgeuntersuchungen an Schwangeren. Münch. med. Wschr. 45, 2269-2279 (1966).

8. BRAUN, H.J.: Serumproteinveränderungen bei Lebererkrankungen. Therapiewoche 21, H. 34, 2319-2323 (1971).

9. BRUNS, F., PULS, W.: Die Aktivität der Serumaldolase bei Erkrankungen der Leber. Ein neuer enzymatischer Test. Klin. Wschr. 32, 656-659 (1954).

10. EGGSTEIN, M.: Moderne Leberdiagnostik - Grenzen und Möglichkeiten in der Praxis. Therapiewoche 17, 1028-1035 (1967).

11. EGGSTEIN, M.: Stoffwechselmetaboliten als Kenngrößen der Leberfunktion. In: L. WANNAGAT: Die akute Hepatitis. Stuttgart: Thieme 1971, 302-305.

12. EGGSTEIN, M.: Kohlenhydratstoffwechsel. In: H.E. BOCK: Pathophysiologie. Bd. I. Stuttgart: Thieme 1972, 73-143.

13. EGGSTEIN, M.: Laboratoriumsuntersuchungen. In: P. GROSS u. P. SCHÖLMERICH: Lehrbuch der Inneren Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer 1973.

14. EGGSTEIN, M.: Diagnostische Verfahren zur Früherkennung von Stoffwechselkrankheiten. Internist 14, 66-68 (1973).

15. EGGSTEIN, M., LUDWIG, U.: Fortschritte in der klinisch-chemischen Diagnostik von Lebererkrankungen. Therapiewoche 21, 2314-2319 (1971).

16. EGGSTEIN, M., HENNING, R., KNODEL, W.: Die intravenöse Glukose- und Tolbutamidbelastung. Med. Welt 1, 1-6 (1969).

17. EISENBERG, K., ORTMANS, H.: Gamma-Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität bei Lebererkrankungen. Med. Klinik 68, 798-804 (1973).

18. FILIPPINI, L.: Leberschäden durch Alkohol. München: Goldmann 1971.

19. FRICK, P.G.: Plasmaproteine. In: A.A. BÜHLMANN und E.R. FROESCH: Pathophysiologie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1972, 106-112.

20. GROS, H., MÜHLER, E.: Ätiologie und klinische Befunde der Fettleber. Med. Klin. 60, 125-129 (1965).

21. GROSS, R.: Was darf der Internist vom Laboratorium erwarten und was nicht. Internist 8, 417-419 (1967).

22. HAFTER, E.: Praktische Gastroenterologie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme 1973.

23. HAUSMANN, L., SCHUBOTZ, R., BORN, H., KAFFARNIK, H.: Kohlenhydrattoleranz und Insulinsekretion bei Patienten mit Leberzellverfettung. Schweiz. med. Wschr. 103, 1002-1007 (1973).

24. HEINICKE, H.J.: Über die Wertigkeit verschiedener diagnostischer Parameter bei chronischen Lebererkrankungen. Z. inn. Med. 28, 93-105 (1973).

25. HENNING, R., KNODEL, W.: Die intravenöse Galaktosebelastung. Med. Welt 1, 7-9 (1969).

26. HÜBNER, K.: Morphologische Symptomatik bei Lebererkrankungen. Therapiewoche 21, 2308-2313 (1971).

27. JORKE, D., SCHEFFLER, W., WAGNER, M., REINHARDT, M., PESCHEL, G.: Ergebnisse des SGPT-Screenings an 9 Bezirksblutspendeinstituten mit nachfolgender klinischer Untersuchung der auffälligen Blutspender. Folia haemat. (Lpz.) 98, H. 3, 354-367 (1972).

28. KAHLKE, W., SANWALD, E., SCHLIERF, G., WAHL, P.: Stoffwechselerkrankungen. In: G. SCHETTLER: Innere Medizin. Bd. II, 3. Aufl. Stuttgart: Thieme 1972, 325-386.

29. KALK, H.: Über die Beziehungen zwischen Fettleber und Diabetes. Dtsch. med. Wschr. 84, 1898-1901 (1959).

30. KALK, H.: Über die Fettleber. Münch. med. Wschr. 23, 1141-1147 (1965).

31. KAUFMANN, W.: Rechter Oberbauch: Klinische und laborchemische Differentialdiagnostik. Diagnostik 4, 49-52 (1971).

32. KINDLER, U., KOCH, D.: Die klinische Wertigkeit der Immunglobulinbestimmung bei Lebererkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 95, 1348-1351 (1970).

33. KLINISCHE VISITE: Bildtafeln THOMAE, Blatt 85-87a (1974).

34. KNEDEL, M.: Eiweißchemische und immunologische Untersuchungen bei Lebererkrankungen. In: W. BOECKER: Gallenwege - Leber. Stuttgart: Thieme 1973, 9-31.

35. KNICK, B., LANGE, H.J., HECKMANN, K.: Korrelationen zwischen latent-diabetischer Stoffwechsellage, Adipositas und Steatosis hepatis. Dtsch. med. Wschr. 90, 1286-1289 (1965).

36. KOMMERELL, B., PFLEIDERER, H., MANKE, H.G.: Leberkrankheiten. In: G. SCHETTLER: Innere Medizin, Bd. II, 3. Aufl. Stuttgart: Thieme 1972, 178-226.

37. KREUTZ, F.H.: Enzymaktivitätsbestimmungen. Internist 8, 425-431 (1967).

38. KÜHN, H.A.: Rationelle Leberfunktionsprüfung. Med. Klin. 68, 539-544 (1973).

39. KUNTZ, E.: Aktuelle laborchemische Leberfunktionsdiagnostik. In: E. KUNTZ: Hepatose für Klinik udd Praxis. München: Lehmann 1972, 1-34.

40. KUNTZ, E.: Die Fettleber. In: E. KUNTZ: Hepatose für Klinik und Praxis. München: Lehmann 1972, 66-92.

41. LELBACH, W.K.: Die alkoholische Fettleber. Ihre Rückbildung durch Alkoholabstinenz. In: E. KUNTZ: Hepatose für Klinik und Praxis. München: Lehmann 1972, 93-117.

42. LINDNER, H.: Diagnose der Leber- und Gallenwegserkrankungen mit dem Bromsulfaleintest. Dtsch. med. Wschr. 91, 1557-1561 (1966).

43. MARTINI, G.A.: Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. In: R. GROSS und P. SCHÖLMERICH: Lehrbuch der Inneren Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer 1973, 525-570.

44. MEHNERT, H., HASLBECK, M., FÖRSTER, H.: Über den Wert der Galaktosebelastungsprobe bei enzymatischer Bestimmung der Galaktose im Blut. Dtsch. med. Wschr. 93, 1899 (1968).

45. MERTZ, D.P.: Gicht, Diabetes mellitus und Fettleber. In: E. KUNTZ: Hepatose für Klinik und Praxis. München: Lehmann 1972, 178-193.

46. MÜLLER, F., SEIFERT, O.: Taschenbuch der Medizinischen Diagnostik. 69. Aufl. München: Bergmann 1966.

47. MÜTING, D., LACKAS, N., REIKOWSKI, H., RICHMOND, S.: Leberzirrhose und Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr. 91, 1433-1438 (1966).

48. MÜTING, D., FISCHER, R., KORN, U., REIKOWSKI, J.: Pathogenese, Klinik und Biochemie der Fettleber. Dtsch. med. Wschr. 98, 733-737 (1973).

49. PESCHEL, G., SCHEFFLER, W.: Acht Jahre SGPT-Screening im Bezirksinstitut für Blutspende- und Transfusionswesen Karl-Marx-Stadt. Folia haemat. (Lpz.) 99, H. 1, 96-103 (1973).

50. PETRIDES, P., WEISS, L., LÖFFLER, G., WIELAND, O.: Diabetes mellitus. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1971.

51. ROBBERS, H., STROHFELD, P., KRÜGER, Ch.: Differentialdiagnose der diabetischen und alkoholischen Fettleber. Dtsch. med. Wschr. 93, 112-113 (1968).

52. RÖHNER, G.: Die GPT-Bestimmung im Serum von Blutspendern zur Erkennung von "latenten" Gesundheitsschäden. Inaugural-Dissertation, Tübingen 1976.

53. RÖSSLER, R., HAVEMANN, K.: Zur Pathogenese der chronischen Hepatitis. Dtsch. med. Wschr. 95, 34-39 (1970).

54. SACHSSE, B., YAZDANFAR, A.: Diagnostische Kriterien des Frühdiabetes. Dtsch. med. Wschr. 93, 57-62 (1968).

55. SANDRITTER, W.: Histopathologie. 5. Aufl. Stuttgart: Schattauer 1973.

56. STELZIG, H.H., KÖSSLING, F.K.: Lungenfettembolie bei Leberverfettung. Med. Welt 8, 401-406 (1969).

57. SCHEURLEN, P.G.: Serumproteine. In: H.E. BOCK: Pathophysiologie. Bd. I. Stuttgart: Thieme 1972, 354-371.

58. SCHEURLEN, P.G.: Immunsystem. In: H.E. BOCK: Pathophysiologie. Bd. I. Stuttgart: Thieme 1972, 372-390.

59. SCHMID, M.: Leber. In: W. SIEGENTHALER: Klinische Pathophysiologie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1973.

60. SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W.: Enzym-Diagnostik bei Lebererkrankungen. In: W. BOECKER: Gallenwege - Leber. Stuttgart: Thieme 1973, 32-50.

61. SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W., ELF, L.: Zum Enzymmuster der menschlichen Leber. In: L. WANNAGAT: Die aktue Hepatitis. Stuttgart: Thieme 1971, 306-312.

62. SCHMIDT, F.W.: Funktionsdiagnostik von Lebererkrankungen. Internist 8, 431-438 (1967).

63. TAKAC, A., LANGSCH, H.G., COSSEL, L.: Leberverfettung bei Diabetes mellitus. Münch. med. Wschr. 23, 1148-1152 (1965).

64. THALER, H.: Die Diagnose der Fettleber. Dtsch. med. Wschr. 91, 2171-2172 (1966).

65. THALER, H.: Die Pathogenese der Fettleber. In: W. BOEKKER: Gallenwege - Leber. Stuttgart: Thieme 1973, 126-133.

66. UEXKÜLL, Th. v., WAGNER, H.H.: Der Galaktosämietest als Leberfunktionsprobe. Münch. med. Wschr. 105, 1593-1598 (1963).

67. WEBER, H.: Rasche und einfache Ultramikromethode zur Bestimmung der Serumcholinesterase. Dtsch. med. Wschr. 91, 1927-1932 (1966).

68. WEPLER, W., WILGHIRT, E.: Klinische Histopathologie der Leber. Stuttgart: Thieme 1968.

69. WUHRMANN, F., MÄRKI, H.H.: Dysproteinämien und Paraproteinämien. Basel-Stuttgart: Schwabe & Co. 1963.

Lebenslauf

Am 16. Februar 1951 wurde ich, Barbara Röhner, geb. Bozenhardt, als älteste Tochter des Amtsarztes Dr. med. Fritz Bozenhardt und seiner Ehefrau Emma, geb. Buder, in Tübingen geboren.
Nach dem Besuch der Grundschule von 1957 bis 1961 in Schwäbisch Hall-Steinbach war ich Schülerin des Mädchengymnasiums Im Haal in Schwäbisch Hall. Am 11. Juni 1969 bestand ich dort die Reifeprüfung.

Seit dem 22. Juni 1972 bin ich mit dem Arzt Gottfried Röhner aus Dombrova/OS verheiratet.

Vom Wintersemester 1969/70 bis zum Sommersemester 1975 studierte ich Medizin an der Universität Tübingen. Dort bestand ich am 3. Juli 1975 die Ärztliche Prüfung. Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich am Kreiskrankenhaus Reutlingen. Ich verbrachte sechs Monate auf der Abteilung für Innere Medizin, vier Monate auf der Abteilung für Chirurgie und zwei Monate auf der Abteilung für Kinderheilkunde. Am 31. Juli 1976 erhielt ich die Approbation.

difo-druck · 8600 bamberg
untere königstraße 30